

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/086075 A1 not Sk

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A01N 43/12,
47/06, A61K 31/343, 31/403, 31/38

MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03477

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmelde datum:
3. April 2003 (03.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 16 737.0 16. April 2002 (16.04.2002) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

A1

(54) Title: PARASITE CONTROL IN ANIMALS

(54) Bezeichnung: BEKÄMPFUNG VON PARASITEN BEI TIEREN

(57) Abstract: The invention relates to the systemic and non-systemic control of parasites in animals by means of phenyl ketoenol derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die systemische sowie nicht-systemische Bekämpfung von Parasiten bei Tieren mittels Phenylketoenol-Derivaten.

WO 03/086075 A1

Best Available Copy

Bekämpfung von Parasiten bei Tieren

Die vorliegende Erfindung betrifft die systemische sowie nicht-systemische Bekämpfung von Parasiten bei Tieren mittels Phenylketoenol-Derivaten.

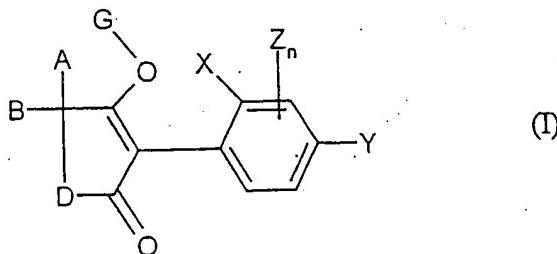
Phenylketoenole sind bekannte Verbindungen. Es ist auch bekannt, dass diese Keto-Enole hervorragende insektizide, akarizide, herbizide und fungizide Wirkung haben (EP-A- 0528156, WO 98/05638 und WO 97/01535).

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich bestimmte Phenylketoenol-Derivate besonders zur systemischen sowie nicht-systemischen Bekämpfung von Parasiten wie Flöhen, Läusen oder Fliegen, an Tieren und in der Umgebung eignen.

Aufgrund ihrer Wirkung bei Entwicklungsstadien und Eifertilität sind diese Verbindungen nicht unbedingt als arthropodizide Mittel im Veterinärbereich geeignet. Bei den ausgewählten Verbindungen wurden überraschenderweise in Kombination mit bestimmten Darreichungsformen biologische Wirksamkeiten gegen relevante Ektoparasiten und Hygieneschädlinge gefunden. So eignen sich die beschriebenen Verbindungen insbesondere zum Einsatz gegen einwirtige Zeckenarten, Läuse und Milben am Nutztier, zur Bekämpfung von Stallfliegen z.B. im Feed-through-Verfahren sowie zur Bekämpfung von Floh-, Milben- und Zeckenpopulationen in der Hobbytierhaltung. Dabei werden auch resistente Species erfasst.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phenylketoenol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),

- 2 -



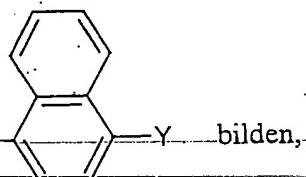
in welcher

X für Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Halogenalkyl steht,

5

Y für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Alkoxy, Halogenalkyl steht,

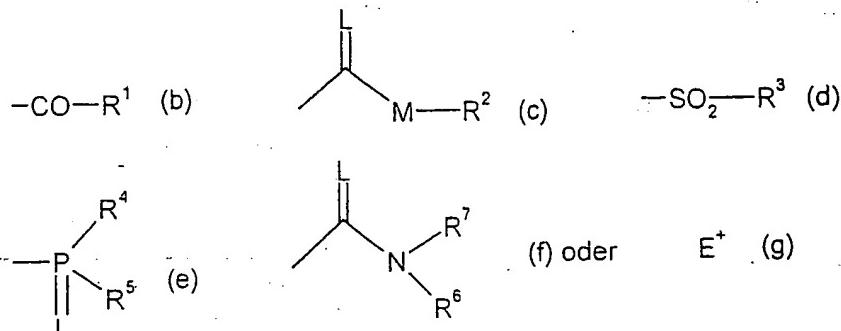
Z für Alkyl, Halogen Alkoxy steht,

10 n für eine Zahl von 0 bis 3 steht, oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel

15 in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen

- 3 -



steht,

5 A und B gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenes Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl, Aralkyl oder Hetaryl stehen,

10

oder worin

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen und gegebenenfalls substituierten Cyclus bilden,

D für Sauerstoff, Schwefel oder $-\text{NH}-$ steht,

E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

20

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Polyalkoxyalkyl oder Cycloalkyl, das durch Heteroatome unterbrochen sein kann, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls

25

- 4 -

substituiertes Phenylalkyl, substituiertes Hetaryl, substituiertes Phenoxyalkyl oder substituiertes Hetaryloxyalkyl steht und

R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Polyalkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Cycloalkylthio und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio stehen,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen,

oder wobei R⁶ und R⁷ zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenen Alkylenrest stehen,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

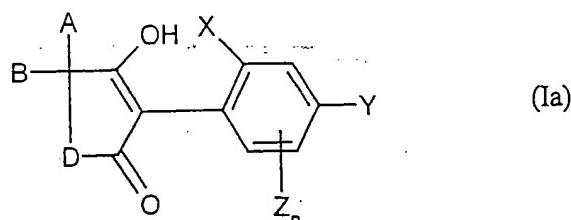
sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I),

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren und in deren Umgebung.

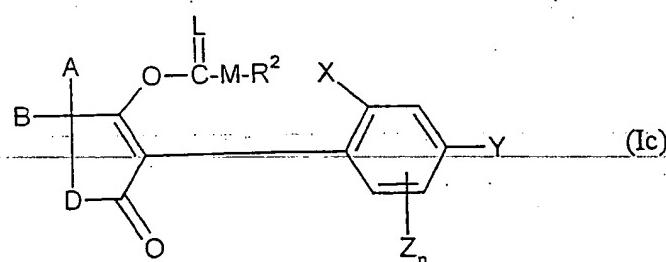
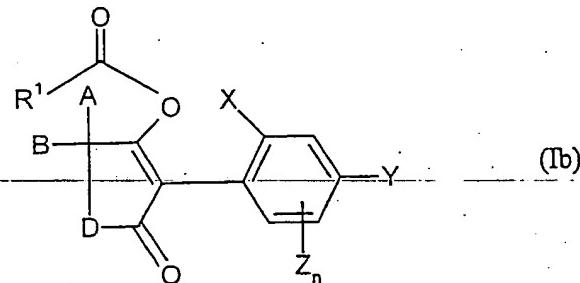
30

- 5 -

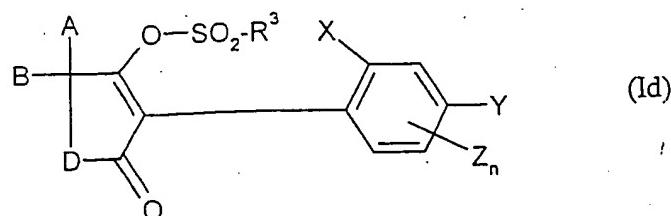
Unter Einbeziehung der verschiedenen Bedeutungen (a), (b), (c), (d), (e), (f) und (g) der Gruppe G der allgemeinen Formel (I) ergeben sich folgende hauptsächliche Strukturen (Ia) bis (Ig):



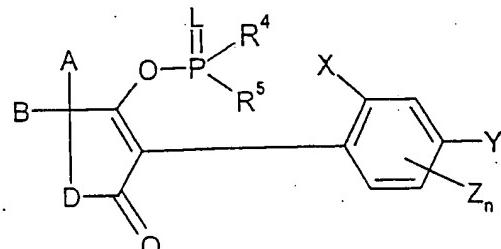
5



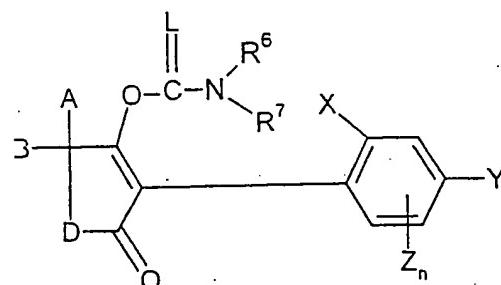
10



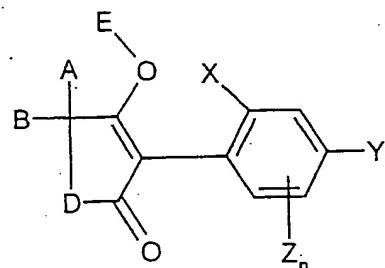
- 6 -



(Ie)



(If)



(Ig)

5

worin

A, B, D, E, L, M, X, Y, Z_n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

Verbindungen der Formel (I) bzw. der Formeln (Ia) bis (Ig) und ihre Herstellung sind ausführlich in EP-A-0 528 156, WO 98/05638 und WO 97/01535 beschrieben.

—Bevorzugt verwendet werden Verbindungen der Formel (I)—

15

in welcher

- 7 -

X für C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₃-Halogenalkyl steht,

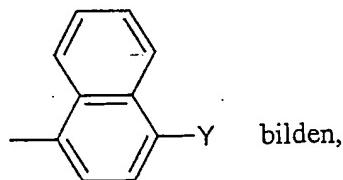
Y für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkyl
steht,

5

Z für C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy steht,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

10 oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



15 in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch
Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl,
C₃-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkinyl, C₁-C₁₀-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Poly-
alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₁₀-Alkylthio-C₂-C₈-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8
Ringatomen, das durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochen sein kann
oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Haloalkyl,
C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl, Hetaryl
oder Aryl-C₁-C₆-alkyl steht,

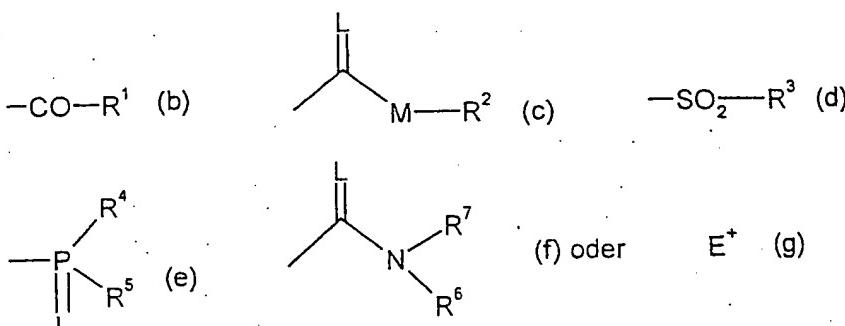
20

oder worin

- 8 -

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₆-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder gegebenenfalls substituiertes Aryl substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht, in welchen

E^+ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

15

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₂-C₂₀-Alkenyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Alkylthio-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Polyalkoxy-C₂-C₈-alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen, das durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann, steht,

für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl steht,

25

- 9 -

für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy substituiertes Phenyl-
C₁-C₆-alkyl steht,

5 für gegebenenfalls durch Halogen und/oder C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Het-
aryl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen und C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Phenoxy-
C₁-C₆-alkyl steht,

10 für gegebenenfalls durch Halogen, Amino und C₁-C₆-Alkyl-substituiertes
Hetaryloxy-C₁-C₆-alkyl steht,

R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl,
15 C₁-C₂₀-Alkenyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Polyalkoxy-
C₂-C₈-alkyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
C₁-C₆-Halogenalkyl-substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

20 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substitu-
iertes C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylamino, Di-(C₁-C₈-)-alkyl-
amino, C₁-C₈-Alkylthio, C₂-C₅-Alkenylthio, C₂-C₅-Alkinylthio,
C₃-C₇-Cycloalkylthio, für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano,
25 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenal-
kylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl substituiertes Phenyl, Phenoxy
oder Phenylthio stehen,

30 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen
substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₁-C₂₀-Alk-
oxy-C₁-C₂₀-alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₂₀-Halogenalkyl,

- 10 -

C₁-C₂₀--Alkyl oder C₁-C₂₀-Alkoxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Halogenalkyl oder C₁-C₂₀-Alkoxy substituiertes Benzyl steht oder zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenen C₂-C₆-Alkylenring stehen,

5

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

10

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

15

Besonders bevorzugt eingesetzt werden Verbindungen der Formel (I)

in welcher

X für C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₂-Halogenalkyl steht,

20

Y für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl steht,

Z für C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy steht,

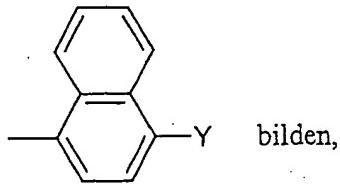
25

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel

30

- 11 -



in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

5 A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₆-Poly-alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₈-Alkylthio-C₂-C₆-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Haloalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Nitro substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl steht,

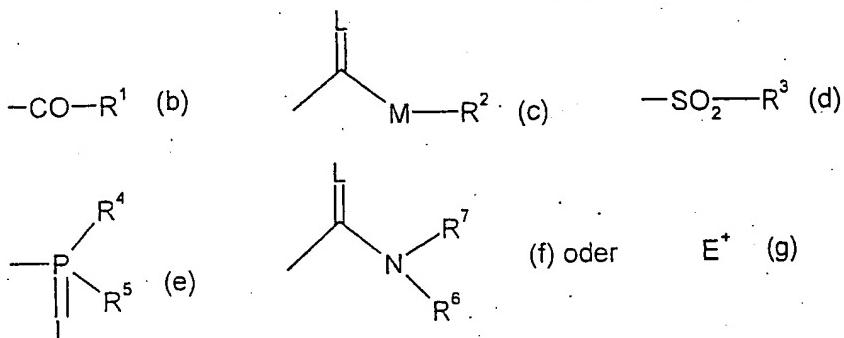
10

oder worin

15 A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy substituiertes Aryl substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

20

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht, in welchen

5 E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht;

L und M jeweils für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

10 R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₁₆-Alkyl, C₂-C₁₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₁₆-Alkylthio-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₆-Polyalkoxy-C₂-C₆-alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann, steht,

15 für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-,
C₁-C₃-Halogenalkyl-, C₁-C₃-Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl-
C₁-C₄-alkyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen- und/oder C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Het-
aryl steht,

- 13 -

für gegebenenfalls durch Halogen- und C₁-C₄-Alkyl-substituiertes Phenoxy-C₁-C₅-alkyl steht,

5. für gegebenenfalls durch Halogen, Amino und C₁-C₄-Alkyl-substituiertes Hetaryloxy-C₁-C₅-alkyl steht,

R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₁₆-Alkyl, C₂-C₁₆-Alkenyl, C₂-C₁₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₆-Polyalkoxy-C₂-C₆-alkyl steht,

10 für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Halogenalkyl-substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₄-Alkenylthio, C₂-C₄-Alkinylthio, C₃-C₆-Cycloalkylthio, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, C₁-C₃-Halogenalkylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl substituiertes

20 Phenyl, Phenoxy-oder Phenylthio stehen,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₁-C₂₀-Alkoxy-C₁-C₂₀-alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₅-Halogenalkyl, C₁-C₅-Alkyl oder C₁-C₅-Alkoxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Halogenalkyl oder C₁-C₅-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

- 14 -

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

5

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)

10 in welcher

X für Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl steht,

15 Y für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl steht,

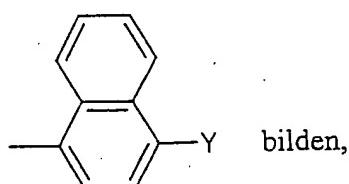
Z für Methyl, Ethyl, i-Propyl, Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy und Ethoxy steht,

20

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Rest der Formel

25



- 15 -

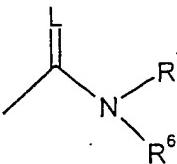
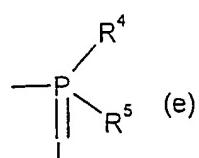
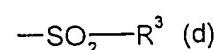
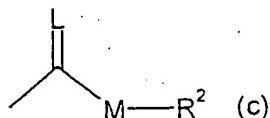
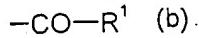
in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₄-alkyl, C₁-C₄-Poly-alkoxy-C₂-C₄-alkyl, C₁-C₆-Alkylthio-C₂-C₄-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann oder gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, iso-Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Nitro substituiertes Aryl, Pyridin, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Indol, Thiazol oder Aryl-C₁-C₃-alkyl stehen,

oder worin

15 A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, C₁-C₂-Alkylthio oder gegebenenfalls durch Fluro, Chlor, Methyl, Methoxy substituiertes Aryl einen substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



(f) oder

E^+ (g)

25 steht, in welchen

- 16 -

E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M jeweils für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

5

R¹ für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl,
C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl,
C₁-C₄-Alkylthio-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₄-Polyalkoxy-C₂-C₄-alkyl und Cyclo-
alkyl mit 3 bis 6 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwei-
felatome unterbrochen sein kann, steht,

10

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl,
Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro-substituiertes Phe-
nyl steht,

15

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl,
Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy-substituiertes Phenyl-
C₁-C₃-alkyl steht,

20

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl-substituiertes
Pyridyl, Pyrimidyl, Thiazolyl und Pyrazolyl steht,

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl-substituiertes Phenoxy-
C₁-C₄-alkyl steht,

25

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Amino, Methyl-, Ethyl-substituiertes
Pyridyloxy-C₁-C₄-alkyl, Pyrimidyloxy-C₁-C₄-alkyl und Thiazolyloxy-C₁-C₅-
alkyl steht,

- 17 -

R² für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl,
C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₄-Polyalkoxy-
C₂-C₆-alkyl steht,

5 oder für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Ethyl, Propyl, i-
Propyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Benzyl
steht,

10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor
substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-
(C₁-C₄-alkyl)-amino, C₁-C₄-Alkylthio, für gegebenenfalls durch Fluor,
Chlor, Brom, Nitro, Cyano, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoralkoxy,
C₁-C₂-Chloralkoxy, C₁-C₂-Alkylthio, C₁-C₂-Fluoralkylthio,
C₁-C₂-Chloralkylthio, C₁-C₃-Alkyl substituiertes Phenyl, Phenoxy oder
15 Phenylthio stehen,

20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom
substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₁-C₁₀-Alkoxy-
(C₁-C₁₀)-alkyl, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,
C₁-C₂₀-Halogenalkyl, C₁-C₂₀-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl,
für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halo-
genalkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

25 3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,
3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,
3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,
3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy-Δ³-dihydrofuranon-2,

30 sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

- 18 -

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden Dihydrofuranon-Derivate, d.h. Verbindungen der Formel (I) in denen D für Sauerstoff steht, eingesetzt. Die anderen Substituenten können die vorstehend angegebenen 5 Bedeutungen annehmen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden Pyrrolidindion-Derivate, d.h. Verbindungen der Formel (I) in denen D für -NH- steht eingesetzt. Die anderen Substituenten können die vorstehend angegebenen 10 Bedeutungen annehmen.

Ausdrücklich hingewiesen sei auf folgende besonders bevorzugt verwendbar konkrete Verbindungen:

15 Verbindungen der Formel (Ia), die in Tabelle 1 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ib), die in Tabelle 2 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ic), die in Tabelle 3 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Id), die in Tabelle 4 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ie), die in Tabelle 5 der EP-A-528 156 genannt sind.

20 Verbindungen der Formel (If), die in Tabelle 6 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ig), die in Tabelle 7 der EP-A-528 156 genannt sind.

Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Einzelverbindungen der 25 Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) und (Ig) genannt, welche als Herstellungsbeispiele in EP-A-528 156 genannt sind.

Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Verbindungen des Typs I-1-c. 30 genannt, die in WO98/05638 offenbart sind, und zwar insbesondere die Beispiele I-1-c-1 bis I-1-c-21.

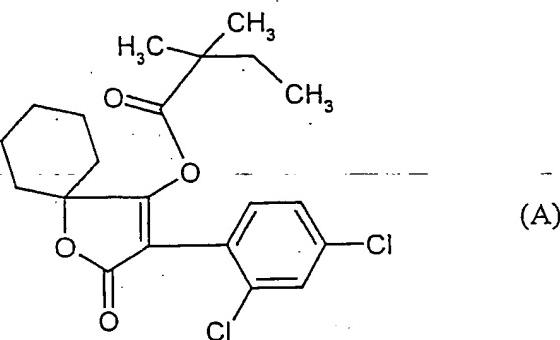
- 19 -

Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Verbindungen des Typs I-1-c genannt, die in WO97/01535 offenbart sind, und zwar insbesondere die Beispiele I-1-c-1 bis I-1-c-9.

5. Ganz besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung sind die beiden folgenden Verbindungen A bis D:

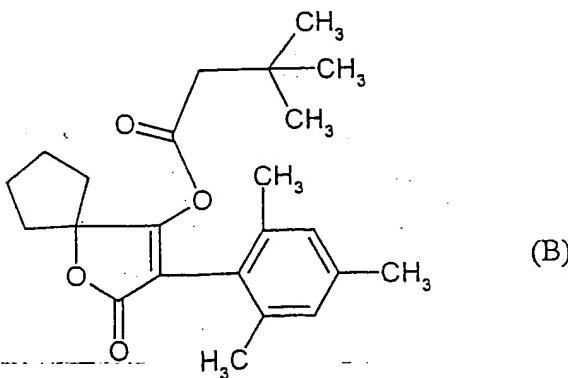
A: 2,2-Dimethyl-, 3-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4,5]dec-3-en-4-ylbutanoat:

10



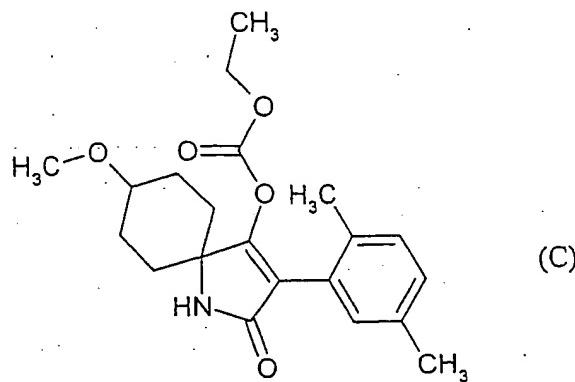
B: 2-Oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4,4]non-3-en-4-yl-3,3-dimethylbutanoat:

15

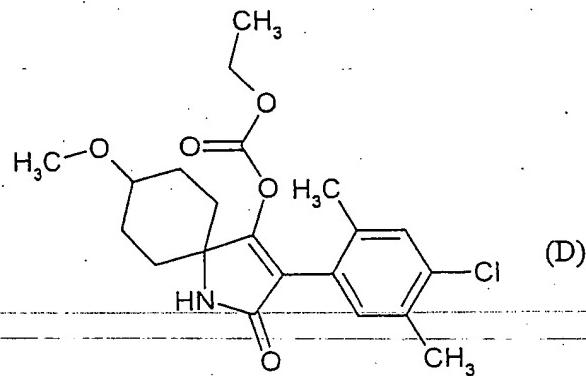


- 20 -

C: 3-(2,5-Dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ethyl-carbonat



5 D: 3-(4-Chlor-2,5-dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ethyl-carbonat



Die genannten Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütetoxizität zur systemischen und/oder nicht-systemischen Bekämpfung von Parasiten, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Haus- und Nutztieren sowie Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der Schädlinge wirksam.

10

15 Parasiten sind insbesondere Arthropoden. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt zur Bekämpfung von Ektoparasiten.

Zu den oben erwähnten Ektoparasiten gehören: Schildzecken, Lederzecken, Räudemilben, Laufmilben, Fliegen (stechend und leckend), parasitierende Fliegenlarven, Läuse, Haarlinge, Federlinge und Flöhe.

5

Zu diesen Parasiten gehören:

Aus der Ordnung der Anoplurida z.B. *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp.

10

Aus der Ordnung der Mallophagida und den Unterordnungen Amblycerina sowie Ischnocerina z.B. *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp.

15

Aus der Ordnung Diptera und den Unterordnungen Nematocerina sowie Brachycerina z.B. *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp.,
20 *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp., *Melophagus* spp.

Aus der Ordnung der Siphonapterida z.B. *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp..

25

Aus der Ordnung der Heteropterida z.B. *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp.

Aus der Ordnung der Blattarida z.B. *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*,
30 *Blattella germanica*, *Supella* spp.

- 22 -

Aus der Unterklasse der Acaria (Acarida) und den Ordnungen der Meta- sowie Mesostigmata z.B. Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp.,
5 Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp.

Aus der Ordnung der Actinedida (Prostigmata) und Acaridida (Astigmata) z.B. Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe,
15 Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere; Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär; wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.
20

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

25 Die Anwendung der Wirkstoffe zur systemischen Parasitenbekämpfung erfolgt vorzugsweise direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal oder nasal, insbesondere oral, transdermal, mittels Aufgieß-Formulierungen oder als Injektion.

- 23 -

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z. B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z. B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on oder spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z. B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

10 Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Koservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

15 Als Lösungsmittel seien beispielsweise genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

20 Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

25 Als Lösungsvermittler seien beispielsweise genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Als Konservierungsmittel seien beispielsweise genannt: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäureester, n-Butanol.

Als geeignete Zubereitungen für orale Applikation seien beispielsweise erwähnt:

30 Tabletten, homogene Lösungen, Emulsionen, Suspensionen.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

5

Geeignete Zubereitungen für transdermale Applikation sind bekannterweise wirkstoffhaltige Lösungen, die ggf. resoptionsfördernde Stoffe enthalten. Resorptionsfördernde Stoffe sind beispielsweise DMSO (Dimethylsulfoxid), DMF (Dimethylformamid), Triglyceride und langkettige aliphatische Fettsäureester, Azone und deren Derivate, Terpene und ätherische Öle, Aminosäurederivate.

10

Die besagten Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,1 bis 65 Gew. %, bevorzugt von 1,0 bis 40 % Gew. %.

15

Zur systemischen Parasitenbekämpfung an Tieren hat es sich im Allgemeinen vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis 100 mg Wirkstoff /kg Körpergewicht zur Erzielung guter Wirkung zu verabreichen.

20

Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Badens, Tauchens (Dippen), Sprühens-(Sprayen), Aufgießens-(pour-on-oder-spot-on), Waschens, Schamponierens, Bießens; Einpudern oder mittels fester Zubereitungen.

Geeignete Zubereitungen sind:

25

Lösungen oder Konzentrate zur Verabreichung nach Verdünnung, Sprays, Spot on-, Pour on-Lösungen zur direkten Applikation , Aufgussformulierungen, Gele; Emulsionen und Suspensionen zur dermalen Anwendung sowie feste bzw. halbfeste Zubereitungen;

30

- 25 -

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben,
5 aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen), Baden oder Waschen aufge-
bracht.

Die Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungs-
mittel gelöst wird und evtl. Zusätze wie Lösungsmittel, Säuren, Basen, Puffersalze,
10 Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Poly-
propylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol,
Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat; Benzylbenzoat; Ether wie Alky-
15 lenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-
butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische
Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-
Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidone, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan, 2-(1-No-
nnyl)-1,3-dioxolan, Transcutol, Solketal, Propylencarbonat, Propylenglycoldiacetat,

20 Milchsäure.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanz-
lichen oder synthetischen Ölen lösen.

25 Als Lösungsmittel seien genannt: Lösungsmittel, die Lösung des Wirkstoffs im
HauptlösungsmitTEL fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinyl-
pyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäure-
30 ester, n-Butanol.

- 26 -

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung der Lösungen Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymeren, Acrylate und Metacrylate.

5

Gele, die auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen werden, werden hergestellt, indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

10

Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff sich auf der Körperoberfläche verteilt. Es sind auch Aufgießformulierungen denkbar, bei denen der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

15

Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt. Im Fall systemisch wirkender Aufgießformulierungen können vorteilhafterweise noch resorptionsfördernde Stoffe zugesetzt werden.

20

25

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Hilfsstoffe sind auch spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

30

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 27 -

Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

5 Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z. B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

10

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden. Sie sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

15

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konserverungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

20

Als hydrophobe Phase-(Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈-C₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

25

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester,

- 28 -

wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a. Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

5. Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

10 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether; mpholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

15 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphor-säureester-monoethanolaminsalz; kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

20 Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

25 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien oder Lichtschutzmittel suspendiert.

- 29 -

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

5

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

10

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

15

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

20

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

25

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

30

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 1-ppm - 80-Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,01 - 65_Gewichtsprozent. Bevorzugte Wirkstoffmengen liegen bei 1 bis 50 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt 5 bis 40 Gewichtsprozent.

- 30 -

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 5 - 100 mg, bevorzugt 1 bis 50 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Als feste Zubereitungen sei auf Pulver, Premixe und Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole und Inhalate sowie Formkörper hingewiesen.

10

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die erfindungsgemäße Parasitenbekämpfung nicht-systemisch mittels dermaler Anwendung.

15

Als weitere bevorzugte Ausführungsform sei die nicht-systemische Anwendung über Formkörper genannt. Formkörper sind u.a. Halsbänder, Anhänger für Halsbänder (Medaillons), Ohrmarken, Bänder zur Befestigung an Gliedmaßen oder Körperteilen, Klebestreifen und -folien, Abziehfolien.

20

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, erfindungsgemäße feste Formulierungen, die Wirkstoffmengen von 10 bis etwa 300 mg bevorzugt 20 bis 200 mg, besonders bevorzugt 25 bis 160 mg pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Tieres im Verlaufe von mindestens drei Wochen freisetzen, zum Erzielen guter Wirksamkeit zu applizieren.

30

Für die Herstellung der Formkörper kommen thermoplastische und flexible hitzehärbare Kunststoffe sowie Elastomere und thermoplastische Elastomere in Frage. Als solche seien genannt Polyvinylharze, Polyurethane, Polyacrylate, Epoxyharze, Cellulose, Cellulosederivate, Polyamide und Polyester, die mit den obengenannten Wirkstoff ausreichend verträglich sind. Die Polymeren müssen eine ausreichende Festigkeit und Biegsamkeit haben, um beim Formen nicht zu reißen oder brüchig zu werden. Sie müssen von ausreichender Haltbarkeit sein, um gegen normale Abnutzung beständig zu

sein. Außerdem müssen die Polymere eine ausreichende Wanderung des Wirkstoffs an die Oberfläche des Formkörpers zulassen.

Zu den Polyvinylharzen gehören Polyvinylhalogenide, wie Polyvinylchlorid, Polyvinylchlorid-Vinylacetat und Polyvinylfluorid; Polyacrylat- und Polymethacrylatester, wie Polymethylacrylat und Polymethylmethacrylat; und Polyvinylbenzole, wie Polystyrol und Polyvinyltoluol. Besonders hervorgehoben sei Polyvinylchlorid.

Für die Herstellung der Formkörper auf der Basis Polyvinylharz sind die Weichmacher geeignet, die üblicherweise zum Weichmachen von festen Vinylharzen verwendet werden. Der zu verwendende Weichmacher hängt von dem Harz und seiner Verträglichkeit mit dem Weichmacher ab. Geeignete Weichmacher sind beispielsweise Ester von Phosphorsäure, wie Ester von Phthalsäure, wie Dimethylphthalat und Diocetylphthalat, und Ester von Adipinsäure, wie Diisobutyladipat. Es können auch andere Ester, wie die Ester von Azelainsäure, Maleinsäure, Ricinolsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Sebacinsäure, Stearinsäure und Trimellithsäure, sowie komplexe lineare Polyester, polymere Weichmacher und epoxydierte Sojabohnenöle verwendet werden. Die Menge des Weichmachers beträgt etwa 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 20 bis 45 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung.

In den Formkörpern können noch weitere Bestandteile, wie Stabilisierungsmittel, Schmiermittel, Füllstoffe und Färbematerialien, enthalten sein, ohne dass dadurch die grundlegenden Eigenschaften der Zusammensetzung verändert werden. Geeignete Stabilisierungsmittel sind Antioxydationsmittel und Mittel, die die Bänder vor ultravioletter Strahlung und unerwünschtem Abbau während der Bearbeitung, wie Strangpressen schützen. Einige Stabilisierungsmittel, wie epoxydierte Sojabohnenöle, dienen außerdem als sekundäre Weichmacher. Als Schmiermittel können beispielsweise Stearate, Stearinsäure- und Polyethylene-mit-niedrigem-Molekulargewicht-verwendet werden. Diese Bestandteile können in einer Konzentration bis zu etwa 5 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung verwendet werden.

Bei der Herstellung der Formkörper auf Vinylbasis werden die verschiedenen Bestandteile nach bekannten Verfahren gemischt und nach bekannten Strangpress- oder Spritzgussverfahren formgepresst.

5 Die Wahl des Verarbeitungsverfahrens zur Herstellung der Formkörper richtet sich technisch grundsätzlich nach den rheologischen Eigenschaften des Bandmaterials und der Form des gewünschten Bandes. Die Verarbeitungsverfahren können nach der Verarbeitungstechnologie oder nach der Art der Formgebung eingestellt werden. Bei der Verfahrenstechnologie kann man die Verfahren nach den bei ihnen durchlaufenden rheologischen Zuständen unterteilen. Danach kommen für viskose Bandmaterialien Gießen, Pressen, Spritzgießen und Auftragen und für elastoviskose Polymere Spritzgießen, Strangpressen (Extrudieren), Kalandrieren, Walzen und gegebenenfalls Kanten in Frage. Nach Art der Formgebung eingeteilt, lassen sich die erfindungsgemäßen Formkörper durch Gießen, Tauchen, Pressen, Spritzgießen, Extrudieren, Kalandrieren, 10 Prägen, Biegen, Tiefziehen etc. herstellen.
15

Diese Verarbeitungsverfahren sind bekannt und bedürfen keiner näheren Erklärung. Im Prinzip gelten für andere Polymere die Erläuterungen, die oben beispielhaft für Polyvinylharze gemacht wurden.

20 Die als Trägermaterial dienenden Polyurethane werden in an sich bekannter Weise durch Umsetzung von Polyisocyanaten mit höhermolekularen, mindestens zwei gegenüber Isocyanaten reaktionsfähigen Gruppen aufweisenden Verbindungen sowie gegebenenfalls niedermolekularen Kettenverlängerungsmitteln und/oder monofunktionellen Kettenabbrechern hergestellt.
25

In diesem Zusammenhang sei auf folgende hingewiesen:
Isocyanuratgruppen-aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in der US-PS 3.001.973, in den DE-PSen 1 022 789, 1 222 067 und 1 027 394 sowie in den DE-OSEN 1 929 034 und 30 2 004 048 beschrieben werden; Urethangruppen aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in der DE-PS 752 261 oder in der US-PS 3 394 164 beschrieben werden;

- 33 -

acylierte Harnstoffgruppen aufweisende Polyisocyanate gemäß der DE-PS 1 230 778; Biuretgruppen aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in der DE-PS 1 101 394, in den US-PSen 3 124 605 und 3 201 372, sowie in der GB-PS 889 050 beschrieben werden; durch Telomerisationsreaktionen hergestellte Polyisocyanate, wie sie z.B. in der US-PS 3 654 106 beschrieben werden; Estergruppen aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in den GB-PSen 965 474 und 1 072 956, in der US-PS 3 567 763 und in der DE-PS 1 231 688 genannt werden; Umsetzungsprodukte der obengenannten Isocyanate mit Acetalen gemäß der DE-PS 1 072 385 und polymere Fettsäurereste enthaltene Polyisocyanate gemäß der US-PS 3 455 883.

10

Es ist auch möglich, die bei der technischen Isocyanatherstellung anfallenden, Isocyanatgruppen aufweisenden Destillationsrückstände, gegebenenfalls gelöst in einem oder mehreren der vorgenannten Polyisocyanaten, einzusetzen. Ferner ist es möglich, beliebige Mischungen der vorgenannten Polyisocyanate zu verwenden.

15

Bevorzugte Polyisocyanate sind im allgemeinen die Toluylendiisocyanate und die Diphenylmethandiisocyanate.

20

Auch bereits Urethan- oder Harnstoffgruppen enthaltene Polyhydroxylverbindungen sowie gegebenenfalls modifizierte natürliche Polyole, wie Rizinusöl, Kohlenhydrate oder Stärke, Polyesteramiden und Polyamiden zählen z.B. die aus mehrwertigen gesättigten und ungesättigten Carbonsäuren bzw. deren Anhydriden und mehrwertigen gesättigten und ungesättigten Aminoalkoholen, Diaminen, Polyaminen und ihren Mischungen gewonnenen, vorwiegend linearen Kondensate, sind hierzu verwendbar.

25

Auch Anlagerungsprodukte von Alkylenoxiden an Phenol-Formaldehyd-Harze oder auch an Harnstoff-Formaldehydharze sind erfundungsgemäß einsetzbar.

30

Vertreter dieser Verbindungen sind z.B. in High Polymers, Vol. XVI, "Polyurethans, Chemistry and Technology", verfasst von Saunders-Frisch, Interscience Publishers, New York, London, Band I, 1962, Seiten 32 - 42 und Seiten 44 - 54 und Band II, 1964,

Seiten 5 -6 und 198 - 199, sowie im Kunststoff-Handbuch, Band VII, Vieweg-Höchtl, Carl-Hanser-Verlag, München, 1966, z.B. auf den Seiten 45 - 71, beschrieben.

Selbstverständlich können Mischungen der oben genannten Verbindungen mit mindestens zwei gegenüber Isocyanaten reaktionsfähigen Wasserstoffatomen mit einem Molekulargewicht von 400 - 10 000, z.B. Mischungen von Polyethern, eingesetzt werden.

Bei der Auswahl der für die Herstellung des Polyurethans verwendeten höhermolekularen Polyolkomponente ist zu beachten, dass das fertige Polyurethan in Wasser nicht quellbar sein soll. Die Verwendung eines Überschusses an Polyhydroxylverbindungen mit Ethylenoxideinheiten (Polyethylenglykolpolyether oder Polyester mit Diethylen- oder Triethylenglykol als Diolkomponente) ist daher zu vermeiden.

Besonders hervorgehoben zur Herstellung der Formkörper seien thermoplastische Elastomere. Dies sind Werkstoffe, die elastomere Phasen in thermoplastisch verarbeitbaren Polymeren entweder physikalisch eingemischt oder chemisch eingebunden enthalten. Man unterscheidet Polymerblends, in denen die elastomerischen Phasen Bestandteil des polymeren Gerüsts sind. Durch den Aufbau der thermoplastischen Elastomere

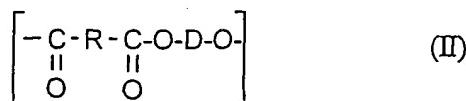
liegen harte und weiche Bereiche nebeneinander vor. Die harten Bereiche bilden dabei eine kristalline Netzstruktur oder eine kontinuierliche Phase deren Zwischenräume von elastomerischen Segmenten ausgefüllt sind. Aufgrund dieses Aufbaus haben diese Werkstoffe kautschukähnliche Eigenschaften.

Man kann 5 Hauptgruppen der thermoplastischen Elastomere unterscheiden:

1. Copolyester
2. Polyether-Block-Amide (PEBA)
3. Thermoplastische Polyurethane (TPU)
4. Thermoplastische Polyolefine (TPO)
5. Styrol-Block Copolymeren

- 35 -

Geeignete Copolyester (segmentierte Polyesterelastomere) sind beispielsweise aus einer Vielzahl wiederkehrender, kurzkettiger Estereinheiten und langkettiger Estereinheiten, die durch Esterbindungen vereinigt sind, aufgebaut, wobei die kurzkettigen Estereinheiten etwa 15-65 Gew.-% des Copolyesters ausmachen und die Formel (II) haben.



in welcher

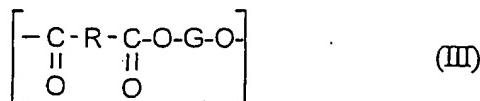
10

R für einen zweiwertigen Rest einer Dicarbonsäure steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 350 hat,

15

D für einen zweiwertigen Rest eines organischen Diols steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 250 hat.

Die langkettigen Estereinheiten machen etwa 35-85 Gew.-% des Copolyesters aus und haben die Formel (III).



20

in welcher

R für einen zweiwertigen Rest einer Dicarbonsäure steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 350 hat,

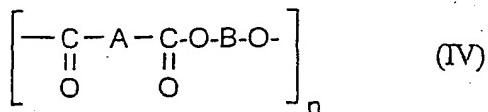
25

G für einen zweiwertigen Rest eines langkettigen Glykols steht, das ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 350 bis 6000 hat.

Verfahren zur Synthese derartiger Copolyester sind aus DOS 2 239 271, DOS 2 213 128, DOS 2 449 343 und US-P 3 023 192 bekannt.

5 Geeignete Copolyester sind z.B. unter den Handelsnamen [®]Hytrel der Fa. Du Pont, [®]Pelpren der Fa. Toyobo[®], Arnitel der Fa. Akzo, [®]Ectel der Fa. Eastman Kodak und [®]Riteflex der Fa. Hoechst erhältlich.

10 Geeignete Polyether-Blockamide sind beispielsweise solche, die aus Polymerketten bestehen, die aus wiederkehrenden Einheiten entsprechend der Formel (IV) aufgebaut sind.



in welcher

15 A die von einem Polyamid mit 2 Carboxylengruppen durch Verlust der letzteren abgeleitete Polyamidkette ist und

20 B die von einem Polyoxyalkylenglycol mit endständigen OH-Gruppen durch Verlust der letzteren abgeleitete Polyoxyalkylenglycolkette ist und

n die Zahl der die Polymerkette bildenden Einheiten ist.

25 Als Endgruppen stehen dabei bevorzugt OH-Gruppen oder Reste von Verbindungen die die Polymerisation abbrechen.

Die Dicarbonsäurepolyamide mit den endständigen Carboxylgruppen werden auf bekannte Weise erhalten, so z.B. durch Polykondensation eines oder mehrerer Lactame oder/und einer oder mehrerer Aminosäure, ferner durch Polykondensation einer Dicar-

bonsäure mit einem Diamin, jeweils in Gegenwart eines Überschusses einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit endständigen Carboxylgruppen. Diese Carbon-
säuren werden während der Polykondensation Bestandteil der Polyamidkette und
lagern sich insbesondere an den Ende derselben an, wodurch man ein α - ω -dicarbon-
saures Polyamid erhält. Ferner wirkt die Dicarbonsäure als Kettenabbruchmittel, wes-
halb sie auch im Überschuss eingesetzt wird.

Das Polyamid kann erhalten werden, ausgehend von Lactamen und/oder Aminosäuren mit einer Kohlenwasserstoffkette bestehend aus 4-14 C-Atomen, wie z.B. von Caprolactam, Oenanthonolactam, Dodekalactam, Undekanolactam, Dekanolactam, 11-Amino-
undekano oder 12-Aminododekansäure.

Als Beispiele für Polyamide, wie sie durch Polykondensation einer Dicarbonsäure mit einem Diamin entstehen, können genannt werden die Kondensationsprodukte aus Hexamethylendiamin mit Adipin-, Azelain-, Sebacin-, und 1,12-Dodecandisäure, sowie die Kondensationsprodukte aus Nonamethylendiamin und Adipinsäure.

Bei den zur Synthese des Polyamids, das heißt, einerseits zur Fixierung jeweils einer Carboxylgruppe an jedem Ende der Polyamidkette und andererseits als Kettenabbruchmittel verwendeten Dicarbonsäure kommen solche mit 4-20 C-Atomen in Frage, insbesondere Alkandisäuren, wie Bernstein-, Adipin-, Kork-, Azelain-, Sebacin-, Undekandi- oder Dodekandiäure, ferner cycloaliphatische oder aromatische Dicarbonsäure, wie Terephthal- oder Isphthal- oder Cyclohexan-1,4-dicarbonsäure.

Die endständigen OH-Gruppen aufweisenden Polyoxyalkylenglycole sind unverzweigt oder verzweigt und weisen einen Alkylenrest mit mindestens 2 C-Atomen auf. Insbesondere sind dies Polyoxyethylen-, Polyoxypropylen- und Polyoxytetramethylene glycol, sowie Copolymerisate davon.

Das Durchschnittsmolekulargewicht dieser OH-Gruppen-terminierten Polyoxyalkylen-glycole kann sich in einem großen Bereich bewegen, vorteilhaft liegt es zwischen 100 und 6000, insbesondere zwischen 200 und 3000.

5 Der Gewichtsanteil des Polyoxyalkylenglycols, bezogen auf das Gesamtgewicht des zur Herstellung des PEBA-Polymeren verwendeten Polyoxyalkylenglycols und Dicarbonsäurepolyamids beträgt 5-85 % vorzugsweise 10-50 %.

10 Verfahren zur Synthese derartiger PEBA-Polymerer sind aus FR-PS 7 418 913 (Nr. der Veröffentlichung 2 273 021), DOS 2 802 989, DOS 2 837 687, DOS 2 523 991, EP-S 0 095 893, DOS 2 712 987 beziehungsweise DOS 2 716 004 bekannt.

15 Bevorzugt geeignet sind solche PEBA-Polymere, die im Gegensatz zu den vorher beschriebenen, statistisch aufgebaut sind. Geeignete und bevorzugt geeignete PEBA-Polymere sind z.B. unter den Handelsnamen [®]PEBAX der Fa. Atochem, [®]Vestamid der Fa. Hüls AG, [®]Grilamid der Fa. EMS-Chemie und [®]Kellaflex der Fa. DSM erhältlich.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

20 Im Fall von Halsbändern liegt die Konzentration der Wirkstoffe bevorzugt bei 1 bis 50 %; im Fall von Medaillons, Anhängern und Ohrmarken bevorzugt bei 2.5 bis 35 %, im Fall von Folien, Klebestreifen bevorzugt bei 0,1 bis 15 %.

25 Die neuen Formulierungen können zusätzlich weitere Wirkstoffe, wie Insektizide, Lockstoffe, Sterilantien, Bakterizide, Akarizide, Nematizide, Fungizide etc. enthalten. Zu den Insektiziden zählen beispielsweise Phosphorsäureester, Carbamate, Carbonsäureester, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Phenylharnstoffe, durch Mikroorganismen hergestellte Stoffe u.a..

30 Die genannten Wirkstoffe können in den flüssigen, festen Zubereitungen sowie Formkörpern in Mischung mit Synergisten oder anderen Wirkstoffen vorliegen. Zu

den Wirkstoffen gehören Insektizide wie phosphorhaltige Verbindungen, d.h. Phosphor- oder Phosphonsäureester, natürliche oder synthetische Pyrethroide, Carbamate, Amidine, Juvenilhormone und juvenoide synthetische Wirkstoffe.

5 Zu den Phosphor- oder Phosphorsäureestern gehören:

0-Ethyl-0-(8-chinolyl)phenyl-thiophosphat (Quintofos),

0,0-Diethyl-0-(3-chloro-4-methyl-7-coumarinyl)-thiophosphat (Coumaphos),

10 0,0-Diethyl-0-phenylglyoxylonitril-oxim-thiophosphat (Phoxim),

0,0-Diethyl-0-cyanochlorbenzaldoxim-thiophosphat (Chlorphoxim),

15 0,0-Diethyl-0-(4-bromo-2,5-dichlorophenyl)-phosphorothionat (Bromophos-ethyl),

0,0,0',0'-Tetraethyl-S,S'-methylenedi(phosphorodithionat) (Ethion),

2,3-p-Dioxanedithiol-S,S-bis(0,0-diethylphosphorodithionat),

20 2-Chlor-1-(2,4-dichlorophenyl)-vinyl diethylphosphat (Chlorfenvinphos),

0,0-Dimethyl-0-(3-methyl-4-methylthiophenyl)-thionophosphorsäureester (Fenthion).

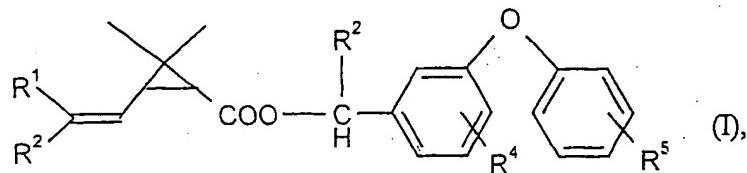
25 Zu den Carbamaten gehören:

2-Isopropoxyphenylmethylcarbamat (Propoxur),

1-Naphthyl-N-methylcarbamat (Carbaryl).

30 Zu den synthetischen Pyrethroiden zählen Verbindungen der Formel I

- 40 -



in welcher

5 R¹ und R² für Halogen, gegebenenfalls halogensubstituiertes Alkyl, gegebenenfalls
halogensubstituiertes Phenyl stehen,

R³ für Wasserstoff oder CN steht,

10 R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Halogen steht,

Bevorzugt sind synthetische Pyrethroide der Formel I in welcher

15 R¹ für Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom steht,

R² für Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, Trihalogenmethyl, Phenyl,
Chlorphenyl steht,

20 R³ für Wasserstoff oder CN steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

25 R⁵ für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind synthetische Pyrethroide der Formel I in welcher

- 41 -

R¹ für Chlor steht,

R² für Chlor, Trifluormethyl, p-Chlorphenyl steht,

5 R³ für CN steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Wasserstoff steht.

10

Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt in welcher

R¹ für Chlor steht,

15 R² für Chlor oder p-Chlorphenyl steht,

R³ für CN steht,

R⁴ für Fluor in 4-Stellung steht,

20

R⁵ für Wasserstoff steht.

Im Einzelnen seien genannt:

25 3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-chlorvinyl]-2,2-dimethyl-cyclo-propancarbonsäure [(α -cyano-4-fluor-3-phenoxy)-benzyl]-ester (Flumethrin),

2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure- α -cyano(4-fluor-3-phenoxy)-benzyl-ester (Cyfluthrin) und seine Enantiomere und Stereomere,

30

- 42 -

α -Cyano-3-phenoxybenzyl(+)cis, trans-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat (Deltamethrin),

5 2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure- α -cyano-3-phenoxybenzylester (Cypermethrin),

3-Phenoxybenzyl(+)cis, trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat (Permethrin),

10 α -(p-Cl-phenyl)-isovaleriansäure- α -cyano-3-phenoxy-benzylester (Fenvalerate),

2-Cyano-3-phenoxybenzyl-2-(2-chlor- α , α , α -trifluor-p-toluidino)-3-methylbutyrat (Fluvalinate).

15 Zu den Amidinen gehören:

3-Methyl-2-[2,4-dimethyl-phenylimino]-thiazolin,

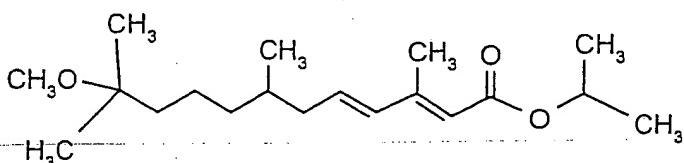
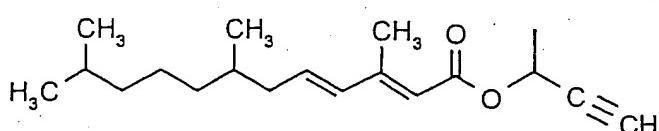
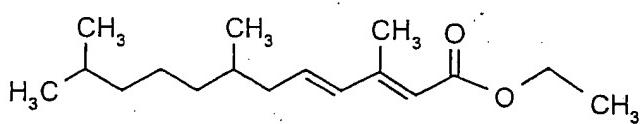
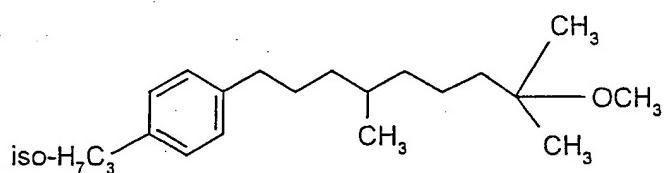
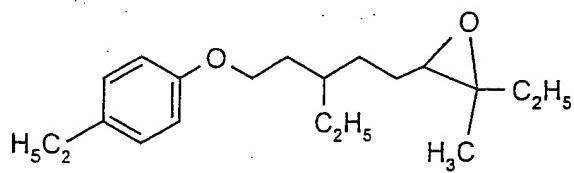
2-(4-Chlor-2-methylphenylimino)-3-methylthiazolidin,

20 2-(4-Chlor-2-methylphenylimino)-3-(isobutyl-1-enyl)-thiazolidin

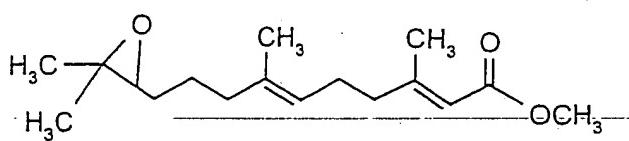
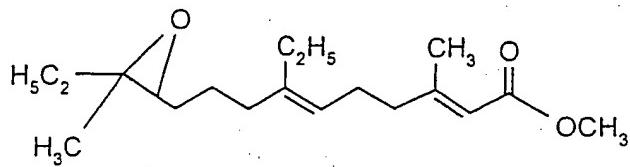
1,5-Bis-(2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-dien (Amitraz).

25 Zu den Juvenilhormonen oder juvenilhormonartigen Substanzen gehören substituierte Diarylether, Benzoylharnstoffe und Triazinderivate. Zu den Juvenilhormonen und juvenilhormonartigen Substanzen gehören insbesondere Verbindungen der folgenden Formeln:

- 43 -

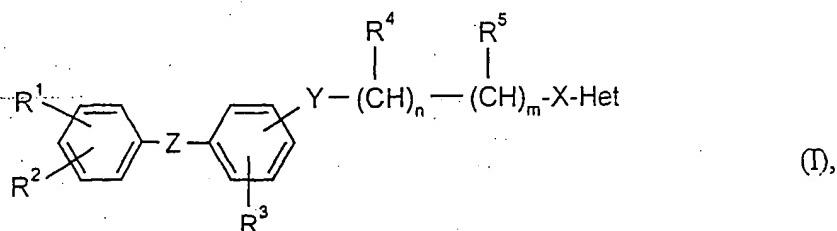


10



- 44 -

Zu den substituierten Diarylethern gehören insbesondere substituierte Alkoxydiphenyl-ether oder -diphenylmethane der allgemeinen Formel I



5 wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Dioxyalkylen, Dioxyhalogenalkylen, CN, NO₂, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Hydroxyalkoxy steht,

10

R^2 für die bei R^1 angegebenen Reste steht,

R^3 für die bei R^1 angegebenen Reste steht,

15

R^4 für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder Halogen steht,

R^5 für die bei R^4 angegebenen Reste steht,

Het für gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl steht das nicht über das Heteroatom

20

an den übrigen Rest gebunden ist,

X, Y unabhängig voneinander für -O-, -S- stehen

Z für -O-, -S-, -CH₂-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂- steht,

25

m und n unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3 stehen ihre Summe aber gleich oder größer 2 ist.

- 45 -

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I

in welcher

5

R¹ Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor, Fluor steht

R² für Wasserstoff steht,

10

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

15

R⁵ für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Wasserstoff steht,

Het für Pyridyl oder Pyridazinyl steht die gegebenenfalls substituiert sind durch Fluor, Chlor, Methyl, NO₂, Methoxy, Methylmercapto,

20

X für O steht,

Y für O steht,

Z für O, CH₂ oder -(CH₃)₂- steht,

25

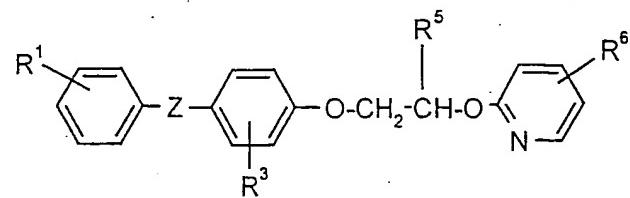
m für l steht,

n für l steht.

30

Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:

- 46 -

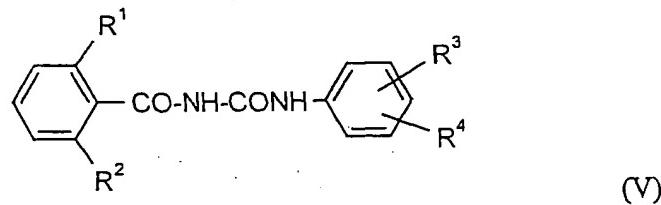


- 47 -

R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	Z
H	H	CH ₃	H	O
H	H	CH ₃	2-Cl	O
5-F	H	CH ₃	H	O
H	H	CF ₃	H	O
H	H	C ₂ H ₅	H	O
H	H	H	H	O
H	H	CH ₃	H	CH ₂
H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂

Zu den Benzoylharnstoffen gehören Verbindungen der Formel (V):

5

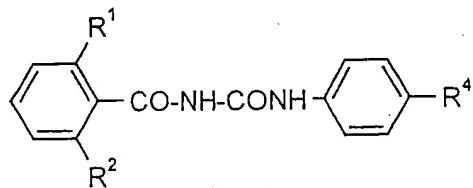


wobei

- R¹ für Halogen steht,
- 10 R² für Wasserstoff oder Halogen steht,
- R³ für Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₄-Alkyl steht,
- R⁴ für Halogen, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkylthio, Phenoxy oder Pyridyloxy die gegebenenfalls substituiert sein können durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkyl, C₄-Alkoxy, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkylthio.

Insbesondere seien genannt:

- 48 -



R^1	R^2	R^4
H	Cl	CF_3
Cl	Cl	CF_3
F	F	CF_3
H	F	CF_3
H	Cl	SCF_3
F	F	SCF_3
H	F	SCF_3
H	Cl	OCF_3
F	F	OCF_3
H	F	OCF_3
F	F	
F	F	
F	F	

- 5 Co-Wirkstoff- und Synergist-Konzentrationen können von jeweils 0.1 bis 25 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-%, breit variiert werden.

- 49 -

Im Hinblick auf die Wirkung gegen parasitäre Protozoen sind weiterhin interessant: Mischungen oder Kombinationen der Verbindungen der Formel (I) mit einem Polyetherantibiotikum oder einem synthetisch hergestellten Coccidiosemittel.

5 Als synthetische Coccidiosemittel bzw. als Polyetherantibiotika zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Mischungen seien bevorzugt genannt:

- Amprölum, z.T. in Kombination mit Folsäureantagonisten
- Robenidin
- 10 Toltrazuril
- Monensin
- Salinomycin
- Maduramicin
- Lasalocid
- 15 Narasin
- Semduramicin.

Aus dieser Liste bevorzugt sind Monensin, Salinomycin und Maduramicin. Besonders hervorgehoben sei die Mischung mit Maduramicin.

20

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

25

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

30

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

- 50 -

In der Mischung mit anderen Coccidiosemitteln oder Polyetherantibiotika liegen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe im Verhältnis 1 zu 0,1 - 10 bis 1 zu 1 - 10 vor. Bevorzugt ist das Verhältnis 1 zu 5.

5 Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 250 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten essbaren Material.

10 Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

15 Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Essbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines essbaren Staubverhütungsöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel
20 vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Beispielhaft sei der Einsatz bei der Coccidiose genannt:

25 Für die Heilung und Prophylaxe etwa der Coccidiose bei Geflügel, insbesondere bei Hühnern, Enten, Gänsen und Truthähnen, werden 0,1 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm eines Wirkstoffs mit einem geeigneten essbaren Material, z.B. einem nahrhaften Futtermittel, gemischt. Falls gewünscht, können diese Mengen erhöht werden, besonders wenn der Wirkstoff vom Empfänger gut vertragen wird. Entsprechend kann die Verabreichung über das Trinkwasser erfolgen.
30

Für die Behandlung von Einzeltieren, z.B. im Falle der Behandlung der Coccidiose bei Säugetieren oder der Toxoplasmose, werden vorzugsweise Wirkstoffmengen von 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem kann es zeitweilig notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, insbesondere in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres oder der Art der Verabreichungsmethode, aber auch wegen der Tiergattung und seiner individuellen Reaktion auf den Wirkstoff oder der Art der Formulierung und der Zeit oder dem Abstand, zu dem er verabreicht wird. So kann es in gewissen Fällen genügen, mit weniger als der vorstehend genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Bei der Verabreichung größerer Mengen kann es zweckmäßig sein, diese im Verlauf des Tages in mehrere Einzeldarreichungen zu unterteilen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in Käfigversuchen mit folgender Versuchsanordnung belegen, bei der die Tiere mit den jeweiligen Einzelkomponenten sowie mit den Mischungen der Einzelkomponenten behandelt werden.

Ein wirkstoffhaltiges Futter wird so zubereitet, dass die erforderliche Menge Wirkstoff mit einem nährstoffmäßig ausgeglichenen Tierfutter, z.B. mit dem unter angegebenen Kükenfutter, gründlich vermischt wird.

Wenn ein Konzentrat oder eine Vormischung zubereitet werden soll, die schließlich im Futter auf die im Versuch genannten Werte verdünnt werden soll, werden im allgemeinen etwa 1 bis 30 %, vorzugsweise etwa 10 bis 20 Gew.-% Wirkstoff mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger, z.B. Mais- und Sojamehl oder Mineralsalzen, die eine kleine Menge eines essbaren Entstäbungssöls, z.B. Maisöl oder Sojabohnenöl enthalten, vermischt. Die so erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Geflügelfutter vor der Verabreichung zugegeben werden.

- 52 -

Als Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe im Geflügelfutter kommt die folgende Zusammensetzung in Frage.

52,00 %	Futtergetreideschrot, und zwar: 40 % Mais, 12 % Weizen
17,00 %	Sojaschrot-extr.
5,00 %	Maisklebefutter
5,00 %	Weizenfuttermehl
3,00 %	Fischmehl
3,00 %	Mineralstoffmischung
3,00 %	Luzernegrasgrünmehl
2,50 %	Vitaminvormischung
2,00 %	Weizenkeime, zerkleinert
2,00 %	Sojaöl
2,00 %	Fleischknochenmehl
1,50 %	Molkenpulver
1,00 %	Melasse
1,00 %	Bierhefe, gebunden an Biertreber
100,00 %	

5 Ein solches Futter enthält 18 % Rohprotein, 5 % Rohfaser, 1 % Ca, 0,7 % P sowie je kg 1200 i.E. Vitamin A, 1200 i.E. Vitamin D3, 10 mg Vitamin E, 20 mg Zinkbacitracin.

10 Diesem Futter wird der Wirkstoff in Mengen von z.B. 1 bis 20 ppm (w/w) zugesetzt. Geeignete Dosierungen des Wirkstoffs sind z.B. 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm (jeweils angegeben als Gewichtsanteile "(w/w)").

— In den folgenden Beispielen werden als Wirkstoffe die Verbindungen A und B eingesetzt.

- 53 -

Beispiele

Beispiel 1

- 5 Test mit resistenten einwirtigen Rinderzecken/SP-resistenter Parkhurst-Stamm
Injektionsverfahren

Testiere: Adulte gesogene Weibchen von Boophilus microplus (Stamm
Parkhurst - SP-resistent)

10 Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in einem ml Dimethylsulfoxid gelöst, geringere Konzentrationen werden durch Verdünnen in dem gleichen Lösungsmittel hergestellt.

- 15 Der Test wird in 5-fach-Bestimmung durchgeführt. 1 µl der Lösungen wird in das Abdomen injiziert, die Tiere in Schalen überführt und in einem klimatisierten Raum aufbewahrt. Die Wirkungskontrolle erfolgt nach 7 Tagen auf Ablage fertiler Eier. Eier deren Fertilität nicht äußerlich sichtbar ist, werden in Glasröhrchen bis zum Larvenschlupf nach etwa 24 Tagen im Klimaschrank aufbewahrt. Eine Wirkung von 100
20 % bedeutet, dass keine Zecke fertile Eier gelegt hat.

Bei diesem Test zeigen z.B. die folgenden Verbindungen der Herstellungsbeispiele eine gute Wirkung:

- 25 Verbindung A zeigte bei 100 µg 100 % Wirkung (Hemmung der Ablage fertiler Eier)
Verbindung B zeigte bei 20 µg 100 % Wirkung (Hemmung der Ablage fertiler Eier)

Beispiel 2

Test zur *Musca domestica* Larvenentwicklung auf Rinderdung nach oraler Behandlung des Rindes mit wirkstoffhaltiger Formulierung (Feed-through Test)

5

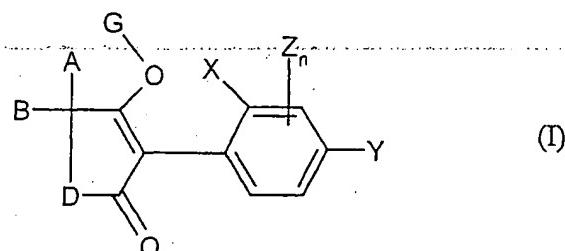
Je 3 g Wirkstoff werden in einer Kapselformulierung an drei aufeinanderfolgenden Tagen an 300 kg schwere Rinder verfüttert. Auf Dungproben der behandelten Rinder werden erste Larvenstadien von *Musca domestica* aufgesetzt und die Entwicklung zu adulten Fliegen im Vergleich zur Entwicklung auf Dungproben einer unbehandelten Kontrolle verfolgt. Es werden solche Substanzen als wirksam beurteilt, die die Adultentwicklung über einen Zeitraum von vier Wochen zuverlässig verhindern.

10 Verbindung A zeigte bis zum Tag 3 nach Behandlung eine 50 %ige, danach eine langanhaltende 100 %ige Wirksamkeit.

- 55 -

Patentansprüche

1. Verwendung von Phenylketoenol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



5

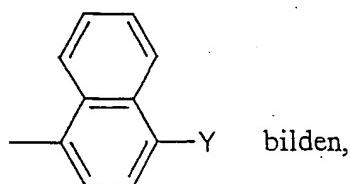
in welcher

X für Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Halogenalkyl steht,

10 Y für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Alkoxy, Halogenalkyl steht,

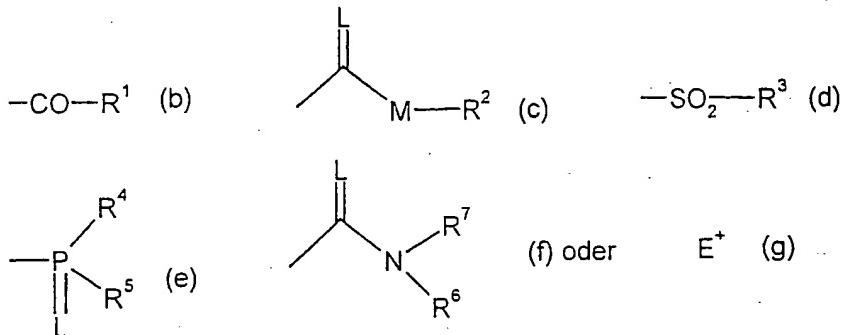
Z für Alkyl, Halogen Alkoxy steht,

15 n für eine Zahl von 0 bis 3 steht, oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



20 in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht,

5 A und B gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gegebenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenes Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl,
10 Aralkyl oder Hetaryl stehen,

oder worin

15 A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen und gegebenenfalls substituierten Cyclus bilden.

D für Sauerstoff, Schwefel oder -NH- steht,

20

E^+ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

- 57 -

- R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Polyalkoxyalkyl oder Cycloalkyl, das durch Heteroatome unterbrochen sein kann, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylalkyl, substituiertes Hetaryl, substituiertes Phenoxyalkyl oder substituiertes Hetaryloxyalkyl steht und
- 5
- R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Polyalkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,
- 10
- R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Cycloalkylthio und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio stehen,
- 15
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen,
- 20
- oder wobei R⁶ und R⁷ zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenen Alkylenrest stehen,
- 25
- mit Ausnahme folgender Verbindungen:
- 3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
30
3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

- 58 -

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I),

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren
und in deren Umgebung.

5

2. Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren und in deren Umgebung,
bei dem man den Tieren eine geeignete Menge an Wirkstoff der Formel (I)
gemäß Anspruch 1 appliziert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP J3/03477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A01N43/12 A01N47/06 A61K31/343 A61K31/403 A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 05638 A (ERDELEN CHRISTOPH ;LIEB FOLKER (DE); SCHNEIDER UDO (DE); BAYER AG) 12 February 1998 (1998-02-12) cited in the application page 127; example I page 128; example K page 2, line 4 -page 4, line 22 page 83, line 12 -page 85, line 13 page 95, line 1 -page 96	1,2
Y	----- -/-	1,2

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search --

Date of mailing of the international search report

28 August 2003

12/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat: Application No

PCT/EP 03/03477

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 528 156 A (BAYER AG) 24 February 1993 (1993-02-24) cited in the application page 3, line 10 -page 4, line 29 page 132; examples IB-119 page 37; table 2 page 149, line 34 - line 37	1,2
Y	---	1,2
X	WO 97 01535 A (BAYER AG ;LIEB FOLKER (DE); HAGEMANN HERMANN (DE); WIDDIG ARNO (DE) 16 January 1997 (1997-01-16) cited in the application page 2, line 18 -page 5, line 15 page 86, line 1 - line 6 page 95, line 1 -page 96, line 32 page 107; table 3	1,2
Y	---	1,2
X	WO 96 35664 A (BAYER AG ;LIEB FOLKER (DE); HAGEMANN HERMANN (DE); WIDDIG ARNO (DE) 14 November 1996 (1996-11-14) page 180; example 10 page 181; example 11	1,2
X	WO 99 16748 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BAYER AG (DE); FISCHER REINER (DE); TURBERG AND) 8 April 1999 (1999-04-08) page 125; example G page 126; example H	1,2
X	WO 96 20196 A (BAYER AG ;FISCHER REINER (DE); BRETSCHNEIDER THOMAS (DE); BECK GUN) 4 July 1996 (1996-07-04) page 73; example F	1,2
X	WO 95 26345 A (BAYER AG ;FISCHER REINER (DE); DUMAS JACQUES (DE); BRETSCHNEIDER T) 5 October 1995 (1995-10-05) page 119; example G page 120; example H	1,2
X	EP 0 613 885 A (BAYER AG) 7 September 1994 (1994-09-07) page 138; example D	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/03477

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:



Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 2 relates in part to a method for treatment of an animal body, the search was extended to cover this part of the subject matter on the basis of the stated effect of the active ingredient.



Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:



Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Application No
PCT/L...	03/03477

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9805638	A 12-02-1998	DE AU AU BR CN DE DK WO EP EP EP EP EP EP JP KR NZ PL TR US US US US US ZA HU	19716591 A1 726090 B2 3770697 A 9711024 A 1232450 A 59709923 D1 915846 T3 9805638 A2 1277749 A1 1277733 A1 1277751 A1 1277734 A1 1277735 A1 0915846 A2 2000516918 T 2000029671 A 334028 A 331585 A1 9900239 T2 6504036 B1 6114374 A 6596873 B1 6255342 B1 2002010204 A1 9706915 A 0001833 A2	05-03-1998 02-11-2000 25-02-1998 17-08-1999 20-10-1999 28-05-2003 11-08-2003 12-02-1998 22-01-2003 22-01-2003 22-01-2003 22-01-2003 19-05-1999 19-12-2000 25-05-2000 24-11-2000 19-07-1999 22-03-1999 07-01-2003 05-09-2000 22-07-2003 03-07-2001 24-01-2002 10-02-1998 28-08-2000
EP 0528156	A 24-02-1993	DE AU AU BR DE EP ES GR JP JP KR MX US ZA	4216814 A1 645701 B2 1959992 A 9202653 A 59208263 D1 0528156 A1 2099770 T3 3023258 T3 3113078 B2 5294953 A 227884 B1 9204006 A1 5262383 A 9205260 A	21-01-1993 20-01-1994 21-01-1993 16-03-1993 30-04-1997 24-02-1993 01-06-1997 30-07-1997 27-11-2000 09-11-1993 01-11-1999 01-07-1993 16-11-1993 28-04-1993
WO 9701535	A 16-01-1997	DE AU AU BR CN DE WO EP ES HU JP RU TR TW US US	19602524 A1 709848 B2 6304296 A 9609250 A 1198154 A 59609697 D1 9701535 A1 0837847 A1 2180786 T3 9802866 A2 11508880 T 2195449 C2 9701708 T1 476754 B 6511942 B1 6110872 A	02-01-1997 09-09-1999 30-01-1997 18-05-1999 04-11-1998 24-10-2002 16-01-1997 29-04-1998 16-02-2003 29-03-1999 03-08-1999 27-12-2002 21-04-1998 21-02-2002 28-01-2003 29-08-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/L J3/03477

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9701535	A		ZA 9605465 A	24-01-1997
WO 9635664	A	14-11-1996	DE 19545467 A1 AU 5762696 A BR 9608229 A CA 2220440 A1 DE 59609921 D1 WO 9635664 A1 EP 0825982 A1 ES 2184858 T3 JP 11505220 T US 6380246 B1 US 6316486 B1 ZA 9603633 A	14-11-1996 29-11-1996 29-12-1998 14-11-1996 09-01-2003 14-11-1996 04-03-1998 16-04-2003 18-05-1999 30-04-2002 13-11-2001 25-11-1996
WO 9916748	A	08-04-1999	DE 19742492 A1 AU 9743198 A BR 9812535 A CN 1271343 T WO 9916748 A1 EP 1017674 A1 JP 2001518464 T TR 200000749 T2 US 6589976 B1 ZA 9808784 A	01-04-1999 23-04-1999 25-07-2000 25-10-2000 08-04-1999 12-07-2000 16-10-2001 21-08-2000 08-07-2003 31-03-1999
WO 9620196	A	04-07-1996	DE 19540736 A1 AU 4342096 A BR 9510256 A CA 2208375 A1 CN 1175257 A , B DE 59510597 D1 WO 9620196 A1 EP 0799228 A1 HU 77880 A2 JP 10511366 T PL 322741 A1 US 6051723 A US 5830825 A ZA 9510888 A	27-06-1996 19-07-1996 04-11-1997 04-07-1996 04-03-1998 24-04-2003 04-07-1996 08-10-1997 28-09-1998 04-11-1998 16-02-1998 18-04-2000 03-11-1998 24-06-1996
WO 9526345	A	05-10-1995	DE 4410420 A1 AU 2070795 A BR 9507179 A DE 59508427 D1 WO 9526345 A1 EP 0751942 A1 ES 2148503 T3 JP 9511241 T US 5945444 A ZA 9502413 A	28-09-1995 17-10-1995 07-10-1997 06-07-2000 05-10-1995 08-01-1997 16-10-2000 11-11-1997 31-08-1999 18-12-1995
EP 0613885	A	07-09-1994	DE 4306257 A1 BR 9400755 A DE 59409865 D1 EP 0613885 A2 ES 2164075 T3 JP 3279804 B2	08-09-1994 01-11-1994 25-10-2001 07-09-1994 16-02-2002 30-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03477

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0613885 A	JP US	6256307 A 5567671 A	13-09-1994 22-10-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat Aktenzeichen
PCT/EP 03/03477A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A01N43/12 A01N47/06 A61K31/343 A61K31/403 A61K31/38

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 05638 A (ERDELEN CHRISTOPH ; LIEB FOLKER (DE); SCHNEIDER UDO (DE); BAYER AG) 12. Februar 1998 (1998-02-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 127; Beispiel I Seite 128; Beispiel K Seite 2, Zeile 4 -Seite 4, Zeile 22 Seite 83, Zeile 12 -Seite 85, Zeile 13 Seite 95, Zeile 1 -Seite 96	1,2
Y	---	1,2
	-/-	

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. August 2003

12/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lamers, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat Aktenzeichen
PCT/cr u3/03477

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 528 156 A (BAYER AG) 24. Februar 1993 (1993-02-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 10 -Seite 4, Zeile 29 Seite 132; Beispiele IB-119 Seite 37; Tabelle 2 Seite 149, Zeile 34 - Zeile 37	1,2
Y	---	1,2
X	WO 97 01535 A (BAYER AG ;LIEB FOLKER (DE); HAGEMANN HERMANN (DE); WIDDIG ARNO (DE) 16. Januar 1997 (1997-01-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 18 -Seite 5, Zeile 15 Seite 86, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 95, Zeile 1 -Seite 96, Zeile 32 Seite 107; Tabelle 3	1,2
Y	---	1,2
X	WO 96 35664 A (BAYER AG ;LIEB FOLKER (DE); HAGEMANN HERMANN (DE); WIDDIG ARNO (DE) 14. November 1996 (1996-11-14) Seite 180; Beispiel 10 Seite 181; Beispiel 11	1,2
X	WO 99 16748 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BAYER AG (DE); FISCHER REINER (DE); TURBERG AND) 8. April 1999 (1999-04-08) Seite 125; Beispiel G Seite 126; Beispiel H	1,2
X	WO 96 20196 A (BAYER AG ;FISCHER REINER (DE); BRETSCHNEIDER THOMAS (DE); BECK GUN) 4. Juli 1996 (1996-07-04) Seite 73; Beispiel F	1,2
X	WO 95 26345 A (BAYER AG ;FISCHER REINER (DE); DUMAS JACQUES (DE); BRETSCHNEIDER T) 5. Oktober 1995 (1995-10-05) Seite 119; Beispiel G Seite 120; Beispiel H	1,2
X	EP 0 613 885 A (BAYER AG) 7. September 1994 (1994-09-07) Seite 138; Beispiel D	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 03/03477

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 2 sich (zum Teil) auf ein Verfahren zur Behandlung des tierischen Körpers bezieht, wurde auch für diesen Teil eine, auf die angeführte Wirkung des Wirkstoffes gegründete, Recherche durchgeführt.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatik Aktenzeichen
PCT/EP 03/03477

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 9805638	A	12-02-1998	DE 19716591 A1 AU 726090 B2 AU 3770697 A BR 9711024 A CN 1232450 A DE 59709923 D1 DK 915846 T3 WO 9805638 A2 EP 1277749 A1 EP 1277733 A1 EP 1277751 A1 EP 1277734 A1 EP 1277735 A1 EP 0915846 A2 JP 2000516918 T KR 2000029671 A NZ 334028 A PL 331585 A1 TR 9900239 T4 US 6504036 B1 US 6114374 A US 6596873 B1 US 6255342 B1 US 2002010204 A1 ZA 9706915 A HU 0001833 A2		05-03-1998 02-11-2000 25-02-1998 17-08-1999 20-10-1999 28-05-2003 11-08-2003 12-02-1998 22-01-2003 22-01-2003 22-01-2003 22-01-2003 19-05-1999 19-12-2000 25-05-2000 24-11-2000 19-07-1999 22-03-1999 07-01-2003 05-09-2000 22-07-2003 03-07-2001 24-01-2002 10-02-1998 28-08-2000
EP 0528156	A	24-02-1993	DE 4216814 A1 AU 645701 B2 AU 1959992 A BR 9202653 A DE 59208263 D1 EP 0528156 A1 ES 2099770 T3 GR 3023258 T3 JP 3113078 B2 JP 5294953 A KR 227884 B1 MX 9204006 A1 US 5262383 A ZA 9205260 A	21-01-1993 20-01-1994 21-01-1993 16-03-1993 30-04-1997 24-02-1993 01-06-1997 30-07-1997 27-11-2000 09-11-1993 01-11-1999 01-07-1993 16-11-1993 28-04-1993	
WO 9701535	A	16-01-1997	DE 19602524 A1 AU 709848 B2 AU 6304296 A BR 9609250 A CN 1198154 A DE 59609697 D1 WO 9701535 A1 EP 0837847 A1 ES 2180786 T3 HU 9802866 A2 JP 11508880 T RU 2195449 C2 TR 9701708 T1 TW 476754 B US 6511942 B1 US 6110872 A	02-01-1997 09-09-1999 30-01-1997 18-05-1999 04-11-1998 24-10-2002 16-01-1997 29-04-1998 16-02-2003 29-03-1999 03-08-1999 27-12-2002 21-04-1998 21-02-2002 28-01-2003 29-08-2000	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Informatik Aktenzeichen
PCT/EP 03/03477

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9701535	A	ZA	9605465 A	24-01-1997
WO 9635664	A	14-11-1996	DE 19545467 A1 AU 5762696 A BR 9608229 A CA 2220440 A1 DE 59609921 D1 WO 9635664 A1 EP 0825982 A1 ES 2184858 T3 JP 11505220 T US 6380246 B1 US 6316486 B1 ZA 9603633 A	14-11-1996 29-11-1996 29-12-1998 14-11-1996 09-01-2003 14-11-1996 04-03-1998 16-04-2003 18-05-1999 30-04-2002 13-11-2001 25-11-1996
WO 9916748	A	08-04-1999	DE 19742492 A1 AU 9743198 A BR 9812535 A CN 1271343 T WO 9916748 A1 EP 1017674 A1 JP 2001518464 T TR 200000749 T2 US 6589976 B1 ZA 9808784 A	01-04-1999 23-04-1999 25-07-2000 25-10-2000 08-04-1999 12-07-2000 16-10-2001 21-08-2000 08-07-2003 31-03-1999
WO 9620196	A	04-07-1996	DE 19540736 A1 AU 4342096 A BR 9510256 A CA 2208375 A1 CN 1175257 A ,B DE 59510597 D1 WO 9620196 A1 EP 0799228 A1 HU 77880 A2 JP 10511366 T PL 322741 A1 US 6051723 A US 5830825 A ZA 9510888 A	27-06-1996 19-07-1996 04-11-1997 04-07-1996 04-03-1998 24-04-2003 04-07-1996 08-10-1997 28-09-1998 04-11-1998 16-02-1998 18-04-2000 03-11-1998 24-06-1996
WO 9526345	A	05-10-1995	DE 4410420 A1 AU 2070795 A BR 9507179 A DE 59508427 D1 WO 9526345 A1 EP 0751942 A1 ES 2148503 T3 JP 9511241 T US 5945444 A ZA 9502413 A	28-09-1995 17-10-1995 07-10-1997 06-07-2000 05-10-1995 08-01-1997 16-10-2000 11-11-1997 31-08-1999 18-12-1995
EP 0613885	A	07-09-1994	DE 4306257 A1 BR 9400755 A DE 59409865 D1 EP 0613885 A2 ES 2164075 T3 JP 3279804 B2	08-09-1994 01-11-1994 25-10-2001 07-09-1994 16-02-2002 30-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intema
PCT/EP 03/03477

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0613885 A	JP US	6256307 A 5567671 A	13-09-1994 22-10-1996

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.03.2003 08:01:29 AM

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, TURBERG, Andreas
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HANSEN, Olaf
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, KANIKANTI, Venkata-Rangarao
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, LÖHR, Reinhold
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MERTIN, Dirk
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SIRINYAN, Kirkor
VIII-2-1 (ix)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.